

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. Juli 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/060871 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 209/08,  
209/12, 209/14, 417/04, A61K 31/404, A61P 3/06, A61K  
31/427

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law & Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014882

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:  
103 00 099.2 7. Januar 2003 (07.01.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WOLTERING,  
Michael [DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21, 42105 Wuppertal  
(DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78,  
42113 Wuppertal (DE). DITTRICH-WENGENROTH,  
Elke [DE/DE]; Vogelsangstr. 105a, 42109 Wuppertal  
(DE). HECKROTH, Heike [DE/DE]; August-Jung-Weg  
34, 42113 Wuppertal (DE). OTTENEDER, Michael  
[DE/CH]; Obere Gasse 12 A, CH-4144 Arlesheim (CH).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/060871 A1

(54) Title: INDOLE-PHENYLSULFONAMIDE DERIVATIVES USED AS PPAR-DELTA ACTIVATING COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: INDOL-PHENYLSULFONAMID-DERIVATE ALS PPAR-DELTA AKTIVIERENDE VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel indole-phenylsulfonamide derivatives, to methods for the production thereof, and to their use in medicaments, particularly as potent PPAR-delta activating compounds, for the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases, particularly dyslipidemias and coronary heart diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Indol-Phenylsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und koronaren Herzkrankheiten.

## INDOL-PHENYLSULFONAMID-DERIVATE ALS PPAR-DELTA AKTIVIERENDE VERBINDUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Indol-Phenylsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und koronaren Herzkrankheiten.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin senkt und dieses zu einer signifikanten Senkung der Mortalität von Risikopatienten führt, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis und/oder einer Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen heute die einzige Therapieform für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt.

Für den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-delta (*Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 1634-41) weisen erste pharmakologische Befunde in Tiermodellen darauf hin, dass potente PPAR-delta-Agonisten ebenfalls zu einer Verbesserung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses und der Hypertriglyceridämie führen können.

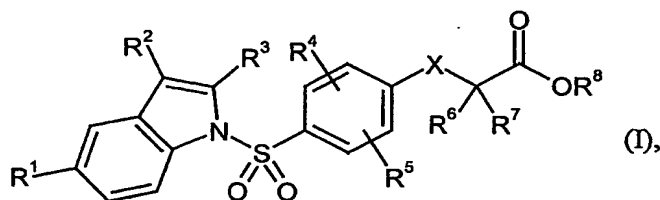
In der WO 00/23407 werden PPAR-Modulatoren zur Behandlung von Obesitas, Atherosklerose und/oder Diabetes offenbart. In der WO 93/15051 und EP 636 608-A1 werden 1-Benzolsulfonyl-1,3-dihydroindol-2-on-Derivate als Vasopressin- und/

- 2 -

oder Oxytocin-Antagonisten zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben. Substituierte Indol-Phenylsulfonamid-Derivate mit antiviraler Aktivität sind in WO 01/34146 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-delta-Modulatoren eingesetzt werden können.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für O, S oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

R<sup>2</sup> für Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, die jeweils ein- bis dreifach, gleich oder ver-

schieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht, die jeweils durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, welche ihrerseits durch Hydroxy, Amino oder Cyano substituiert sein können, und 5-bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, welches seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, substituiert sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Halogen steht,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

und

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von  $R^8$  eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der  $-C(O)OR^8$ -Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure ( $R^8 = \text{Wasserstoff}$ ) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Carboxyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonylamino oder  $(C_1-C_6)$ -Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonylamino oder  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyloxy substituiert ist.

$(C_1-C_6)$ -Alkyl und  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und t-Butyl.

$(C_2-C_6)$ -Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

$(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

$(C_6-C_{10})$ -Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und t-Butoxy.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und t-Butoxy-carbonyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoff-

atomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloyloxy, n-Hexanoyloxy.

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und t-Butylamino.

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und

vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, t-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, t-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

5- bis 10-gliedriges bzw. 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 bzw. bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten), der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methyl-

morpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, N-Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

X für O oder S steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein können,

R<sup>2</sup> für Phenyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Furyl oder Thienyl, die jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy, Methoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl steht, die jeweils durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino und Piperazino substituiert sein können, wobei die genannten Heterocyclen ihrerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

X für O steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio und Dimethylamino substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> für Thiazolyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Acetyl oder eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht, worin

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder N'-Methylpiperazin-Ring bilden,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht,

- 11 -

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

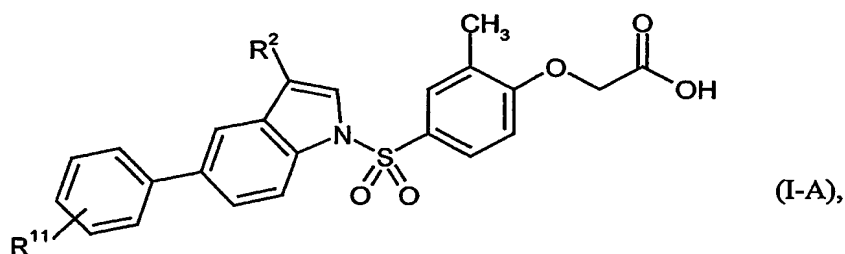
$R^5$  für Methyl steht,

$R^6$  und  $R^7$  jeweils für Wasserstoff stehen,

und

$R^8$  für Wasserstoff steht.

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

$R^2$  für Thiazolyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Acetyl oder eine Gruppe der Formel  $-CH_2NR^9R^{10}$  steht, worin

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder N'-Methylpiperazin-Ring bilden,

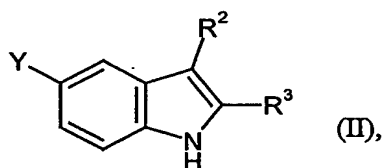
und

$R^{11}$  für Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluor-methoxy steht.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Reste- definitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) bzw. (I-A) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbin- dungen gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

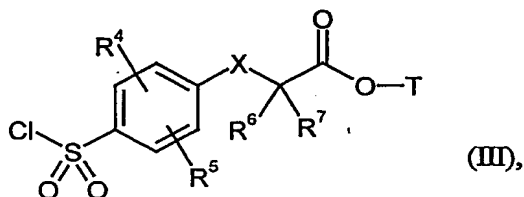
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

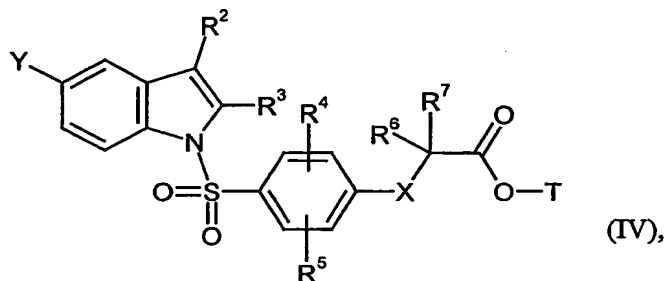
zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



in welcher X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

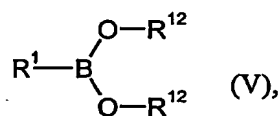
T für Benzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher T, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

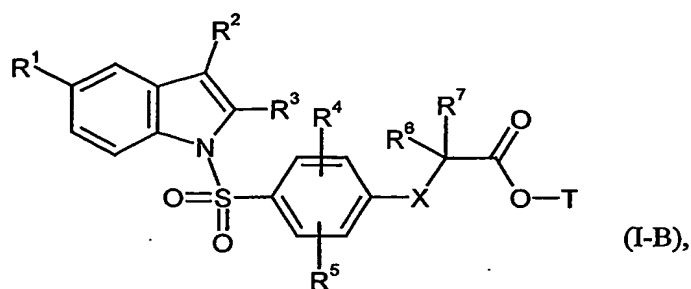
überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



in welcher R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und

R<sup>12</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Brücke bilden,

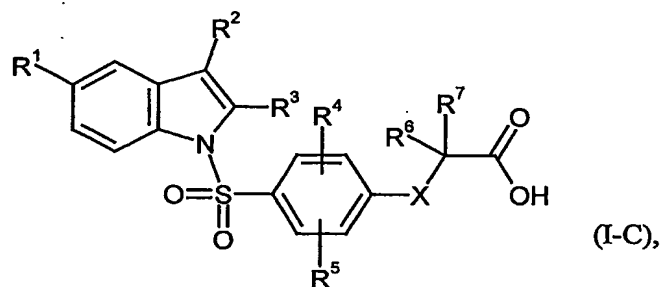
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)



in welcher T, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt [vgl. z.B. W. Hahnfeld, M. Jung, *Pharmazie* 1994, 49, 18-20; *idem*, *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 59-64],

die Verbindungen (I-B) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-C)



in welcher X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und gegebenenfalls die Carbonsäuren (I-C) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) modifiziert.

Der Kupplungsreaktionsschritt [vgl. (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-B)] und die Esterspaltung [vgl. (I-B)  $\rightarrow$  (I-C)] können bei der zuvor beschriebenen Reaktionssequenz optional auch in umgedrehter Reihenfolge erfolgen; ebenso ist es möglich, bei der Kupplungsreaktion eine basische Esterspaltung *in situ* durchzuführen.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, 2-Butanon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder 2-Butanon.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat oder Aminbasen wie Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.



Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +25°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Toluol, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

Geeignete Palladium-Katalysatoren für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) sind bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, die präformiert eingesetzt werden, wie beispielsweise [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II)-chlorid oder Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, oder die in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle, wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0)

oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (I-B) → (I-C) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Alkohole wie Methanol oder Ethanol.

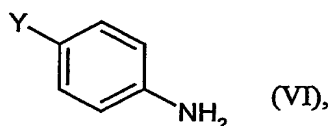
Als Basen für den Verfahrensschritt (I-B) → (I-C) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Lithium- oder Natriumhydroxid.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (I-B) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (I-B) → (I-C) eignen sich die üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

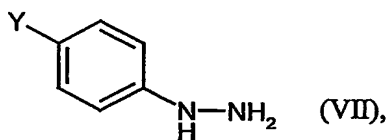
Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher Y die oben angegebene Bedeutung hat,

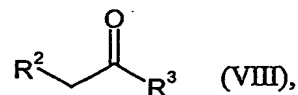
zunächst mit Natriumnitrit und Zinn(II)chlorid in Gegenwart einer Säure in Hydrazin-Derivate der allgemeinen Formel (VII)



in welcher Y die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt und diese anschließend in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)

- 19 -



in welcher  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI)  $\rightarrow$  (VII) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidinon oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VI)  $\rightarrow$  (VII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Besonders bevorzugt ist halbkonzentrierte bis konzentrierte wässrige Salzsäure, die gleichzeitig als Lösungsmittel dient.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-30^\circ\text{C}$  bis  $+80^\circ\text{C}$ , bevorzugt von  $-10^\circ\text{C}$  bis  $+25^\circ\text{C}$ . Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

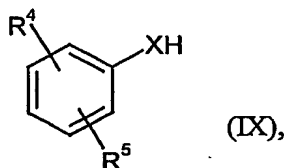
Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII)  $\rightarrow$  (II) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethyl-

ether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Es ist auch möglich, die Reaktion ohne Lösungsmittel durchzuführen. Eine Durchführung der Reaktion ohne Lösungsmittel ist bevorzugt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII)  $\rightarrow$  (II) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Alternativ eignen sich auch die üblichen Lewisäuren wie beispielsweise Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid oder Zinkchlorid. Die Säure wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VII), eingesetzt. Die Verwendung von Zinkchlorid, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VII), ist bevorzugt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +250°C, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von +130°C bis +200°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

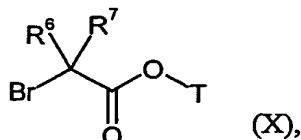
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX)



- 21 -

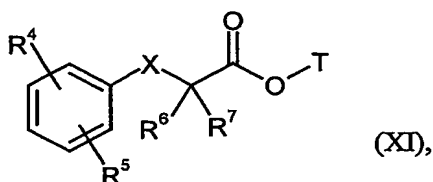
in welcher  $R^4$ ,  $R^5$  und X jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X)



in welcher  $R^6$ ,  $R^7$  und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



in welcher  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , X und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese anschließend mit Chlorsulfonsäure umgesetzt [vgl. z.B. P.D. Edwards, R.C. Mauger, K.M. Cottrell, F.X. Morris, K.K. Pine, M.A. Sylvester, C.W. Scott, S.T. Furlong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2291-2294].

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt  $(IX) + (X) \rightarrow (XI)$  sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Eben-

so ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder Aceton.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IX) + (X)  $\rightarrow$  (XI) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (IX) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+150^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI), (VIII), (IX) und (X) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (I-A), in denen

$\text{R}^2$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$  steht, worin

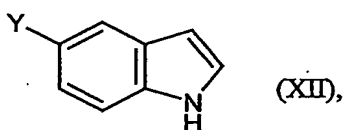
$\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  gleich oder verschieden sind und für  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen

Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder N'-Methylpiperazin-Ring bilden,

und

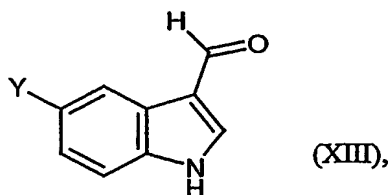
R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht,

können auch dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher Y die oben angegebene Bedeutung hat,

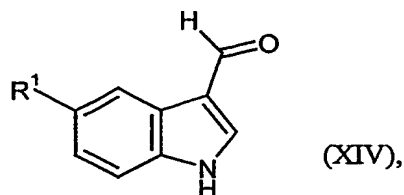
zunächst in Analogie zu literaturbekannten Verfahren [z.B. W. Zhang, M. LoCurcio, C.-C. Lin, L.S. Jimenez, *J. Heterocycl. Chem.* 1996, 33, 1647-1652] durch Umsetzung mit Dichlormethyl-methylether in Gegenwart von Zinntetrachlorid in Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher Y die oben angegebene Bedeutung hat,

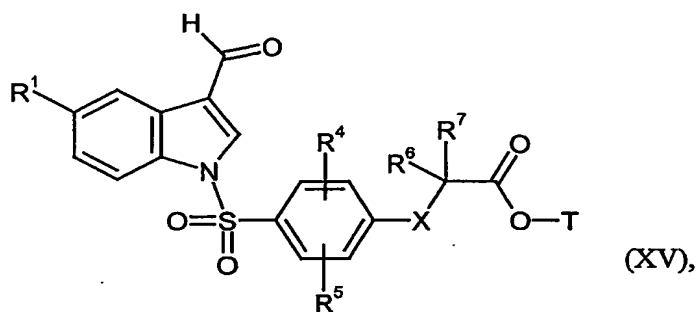


überführt, diese dann mit einer Verbindung der Formel (V) analog der zuvor beschriebenen Kupplungsreaktion  $(IV) + (V) \rightarrow (I-B)$  zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

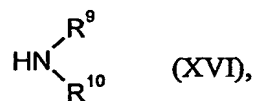
umsetzt, anschließend mit einer Verbindung der Formel (III) analog der zuvor beschriebenen Reaktion  $(II) + (III) \rightarrow (IV)$  in Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



in welcher T, X,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

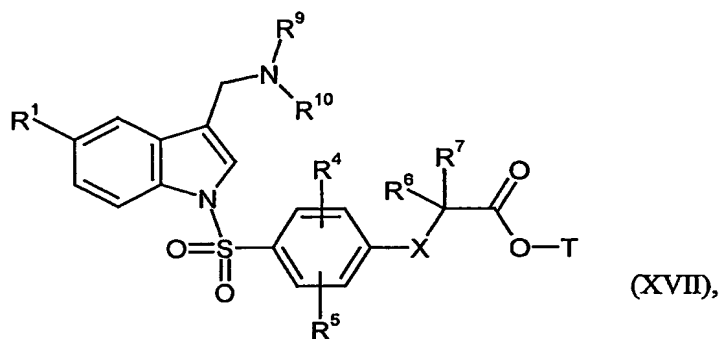
überführt, sodann in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxymborhydrid, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)

- 25 -



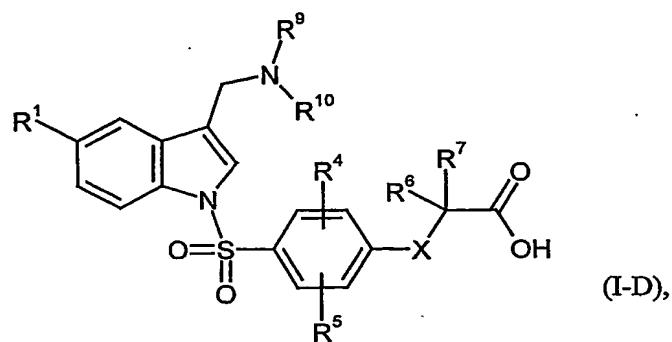
in welcher  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



in welcher T, X,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und abschließend mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-D)



in welcher X, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XIII) + (V) → (XIV) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Toluol, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Als Basen für den Verfahrensschritt (XIII) + (V) → (XIV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) eingesetzt.

Geeignete Palladium-Katalysatoren für den Verfahrensschritt (XIII) + (V) → (XIV) sind bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, die präformiert eingesetzt werden, wie beispielsweise [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II)chlorid oder Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, oder die in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle, wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)palla-

dium(0) oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XIV) + (III) → (XV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, 2-Butanon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder 2-Butanon.

Als Basen für den Verfahrensschritt (XIV) + (III) → (XV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat oder Aminbasen wie Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +25°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung (XV) + (XVI)  $\rightarrow$  (XVII) erfolgt in den für eine reduktive Aminierung üblichen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, wie beispielsweise Essigsäure, und/oder eines wasserentziehenden Mittels, wie beispielsweise Natriumsulfat, Magnesiumsulfat oder Molekularsieb. Zu den üblichen Lösungsmitteln gehören beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlormethan oder Tetrachlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Methanol, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlormethan, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäure.

Als Reduktionsmittel für die Umsetzung (XV) + (XVI)  $\rightarrow$  (XVII) eignen sich komplexe Aluminium- oder Borhydride, wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumtriacetoxymborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Tetrabutylammoniumborhydrid. Bevorzugt ist Natriumtriacetoxymborhydrid.

Das Reduktionsmittel wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (XV) eingesetzt. Das Amin der allgemeinen Formel (XVI) wird bevorzugt in einer Menge von 1 bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung (XV) eingesetzt.

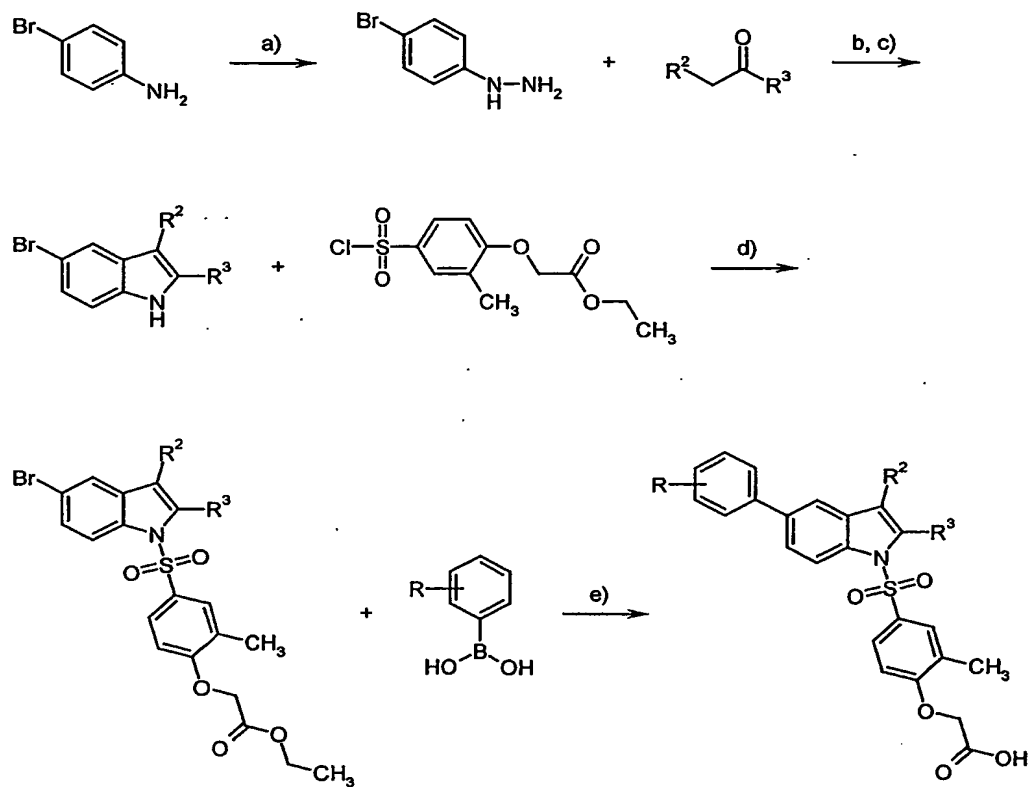
Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C. Die Umsetzung kann bei normalem,

erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).  
Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

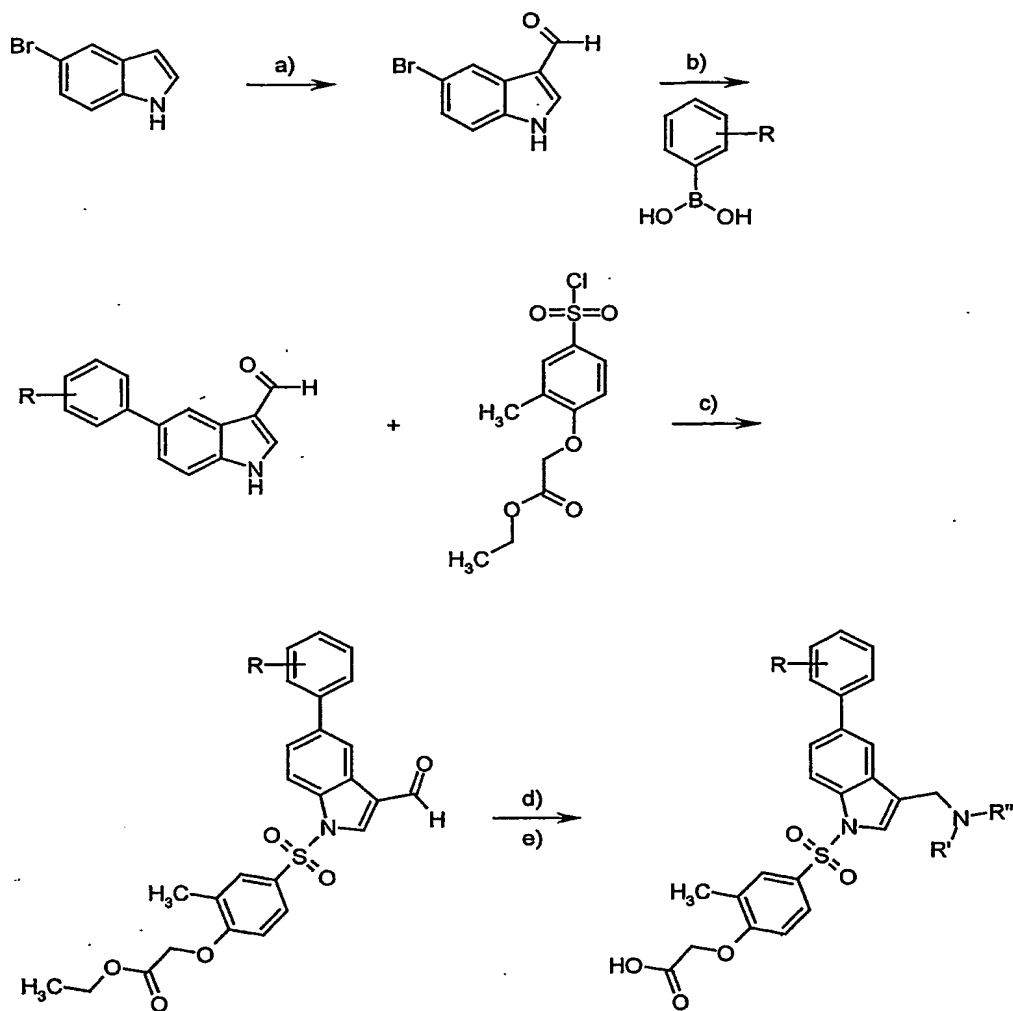
Für den Verfahrensschritt (XVII) → (I-D) geeignete Lösungsmittel und Basen bzw. Säuren entsprechen den zuvor beim Verfahrensschritt (I-B) → (I-C) genannten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII) und (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 veranschaulicht werden:

**Schema 1**

a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ; b)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , RT; c)  $\text{ZnCl}_2$ ,  $170^\circ\text{C}$ , 30 min; d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2-Butanon, Rückfluss; e)  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , DMF, wäss.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 15 h.

**Schema 2**

a)  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ ; b)  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , DMF, wäss.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 15 h; c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2-Butanon, Rückfluss; d)  $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ , Natriumtriacetoxymborhydrid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 2 h; e) wäss.  $\text{NaOH}$ , THF, 1 h, RT.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Arteriosklerose und Hypercholesterolemie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.

Die neuen Wirkstoffe können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anoretika, Lipase-Inhibitoren und PPAR- $\alpha$ - und/oder PPAR- $\gamma$ -Agonisten verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungssassay prüfen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sub-

lingual, rektal, äußerlich wie z.B. transdermal, oder lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation, beispielsweise als subkutanes Depot, zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0.1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0.5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0.5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und derglei-

chen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0.001 bis 5 mg/kg, bevorzugt von 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

#### **Abkürzungen:**

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der theoretischen Ausbeute
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
wäss.	wässrig

#### **LC-MS-Methoden:**

##### **Methode 1:**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%

Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 4.0 min 90% B → 6.0 min 90% B; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

#### Methode 2:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 4.0 min 90% B → 6.0 min 90% B; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

#### Methode 3:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

#### Methode 4:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.5% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.5% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

#### Methode 5:

Instrument: Micromass ZQ; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 3.5 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

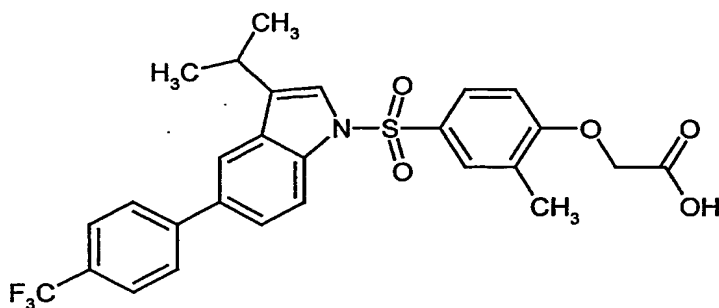
#### Methode 6:

Instrument: Micromass ZQ; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.5% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.5% Ameisensäure;

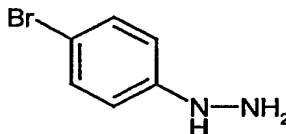
Gradient: 0.0 min 95% A → 4.5 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

[4-({3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure

***Stufe a):***

1-(4-Bromphenyl)hydrazin



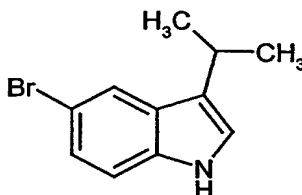
50 g (290.6 mmol) 4-Bromanilin werden in 190 ml konzentrierter Salzsäure 30 min lang auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 5°C werden 20 g (290.6 mmol) Natriumnitrit in 95 ml Wasser über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 5°C wird die Reaktionsmischung innerhalb von 45 min zu einer Lösung von 384 g (2 mol) Zinnchlorid in 190 ml konzentrierter Salzsäure getropft. Nach weiteren 45 min bei RT wird die Suspension mit 50%-iger Natronlauge alkalisch gemacht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrfach mit Dichlormethan und Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 37.5 g (68% d.Th.) des gewünschten Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 186 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.01$  (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.18 (s, 2H).

**Stufe b):**

5-Brom-3-isopropyl-1H-indol



5 g (26.73 mmol) 1-(4-Bromphenyl)hydrazin werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 2.9 g (34.75 mmol) Isovaleraldehyd versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 4 g (29.4 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan / Ethylacetat 9:1). Man erhält 2.7 g (43% d.Th.) des gewünschten Produktes.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 4.9$  min.

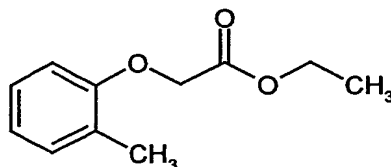
MS (ESIpos):  $m/z = 238 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Aceton-d}_6$ ):  $\delta = 1.31$  (d, 6H), 3.19 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.32 d, (1H), 7.72 (s, 1H).

**Stufe c):**

2-Methylphenoxyessigsäureethylester

- 39 -



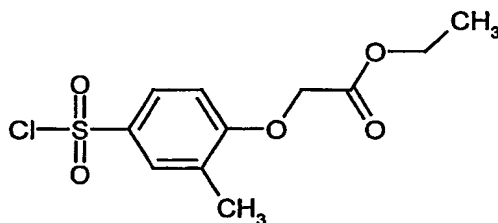
10.81 g (0.10 mol) 2-Methylphenol und 13.82 g (0.10 mol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend werden 18.37 g (0.11 mol) Bromessigsäureethylester zugetropft und das Gemisch über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch im Vakuum eingengt, mit Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Destillation des Rückstandes im Kugelrohr erhält man 18.5 g (95% d.Th.) des gewünschten Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 194 (M)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.25 (d, 1H).

**Stufe d):**

Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat



110 g (0.5 mol) 2-Methylphenoxyessigsäureethylester werden in 250 ml Chloroform vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zu der Lösung werden 330 g (2.8 mol) Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Nach vierstündigem Rühren, bei RT wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogen-



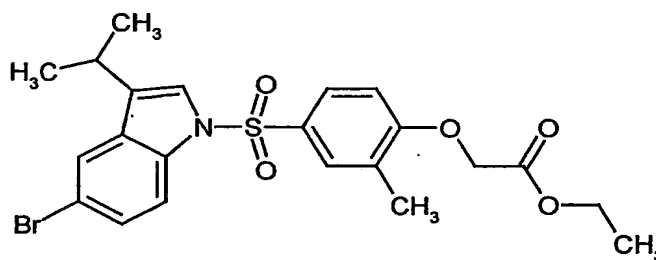
carbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 153 g (93% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

MS (ESIpos):  $m/z = 293$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.31$  (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

**Stufe e):**

Ethyl {4-[(5-brom-3-isopropyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



0.10 g (0.42 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol werden mit 0.22 g (0.75 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat und 0.17 g (1.26 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 5 ml 2-Butanon suspendiert und zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu$ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Man erhält 0.14 g (67% d.Th.) des gewünschten Produktes.

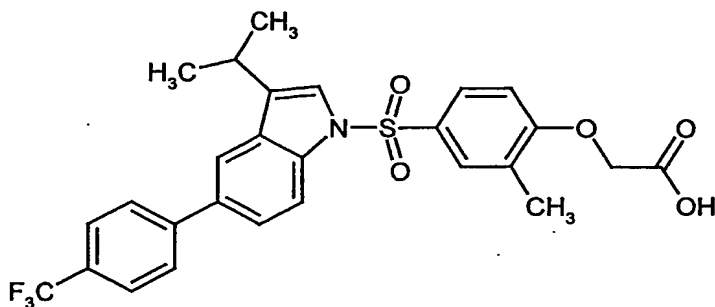
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 5.59$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.24$  (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.8 (d, 1H).

**Stufe f):**

[4-({3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



0.09 g (0.18 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3-isopropyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 6.3 mg (0.009 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie mit 44.9 mg (0.23 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 60 mg (62% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

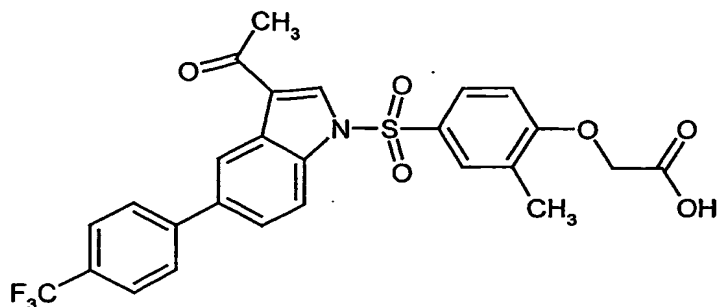
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 5.59$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

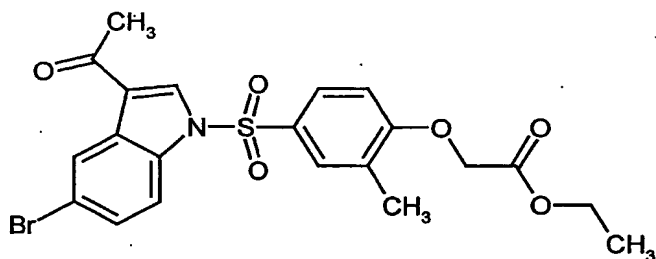
**Beispiel 2**

[4-({3-Acetyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure

- 42 -

**Stufe a):**

Ethyl {4-[(3-acetyl-5-brom-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



1.2 g (5.04 mmol) 3-Acetyl-5-bromindol werden mit 2.6 g (9.07 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat und 2.1 g (15.12 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 5 ml 2-Butanon suspendiert und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Man erhält 2.2 g (88% d.Th.) des gewünschten Produkts.

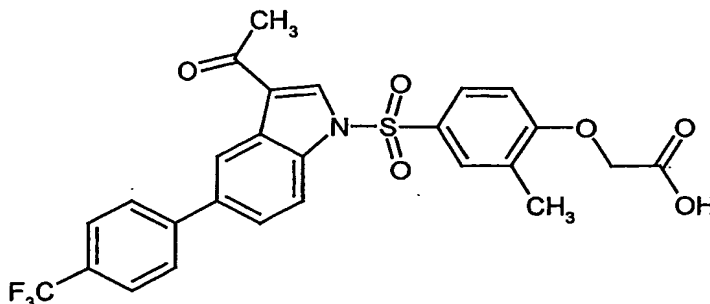
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 3.82$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$  (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.77 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.51 (d, 1H).

**Stufe b):**

[4-({3-Acetyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



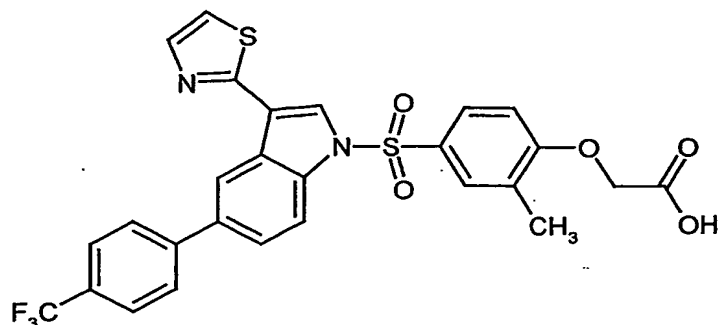
80 mg (0.16 mmol) Ethyl {4-[(3-acetyl-5-brom-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 5.6 mg (0.008 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie mit 39.9 mg (0.21 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 54 mg (63% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 5.3$  min.

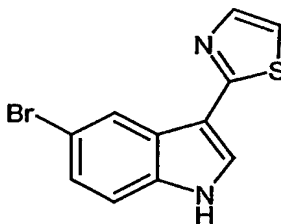
MS (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 3**

[2-Methyl-4-({3-(1,3-thiazol-2-yl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)phenoxy]essigsäure

**Stufe a):**

5-Brom-3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol



10.2 ml (30.6 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumiodid in Diethylether werden in 40 ml absolutem Toluol vorgelegt und mit 5 g (25.5 mmol) 5-Bromindol in 25 ml absolutem Toluol versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei RT werden 2 g (12.7 mmol) 2-Bromthiazol zugetropft. Man erhitzt die Reaktionsmischung 6 h zum Rückfluss, versetzt diese dann mit Wasser und extrahiert zweimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält 1.6 g (22% d.Th.) des gewünschten Produktes.

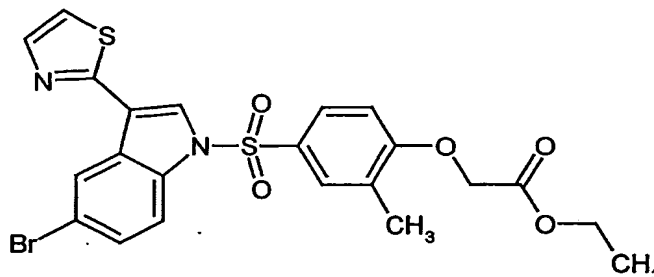
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 4.3$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 279$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.32$  (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 11.9 (s, 1H).

**Stufe b):**

Ethyl (4-{{[5-brom-3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy}-acetat



1 g (3.58 mmol) 5-Brom-3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol wird mit 1.9 g (6.45 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat und 1.5 g (10.74 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 25 ml 2-Butanon suspendiert und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wird die Lösung mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus einer Ethylacetat/Diethylether-Mischung auskristallisiert. Man erhält 1.3 g (69% d.Th.) des gewünschten Produkts.

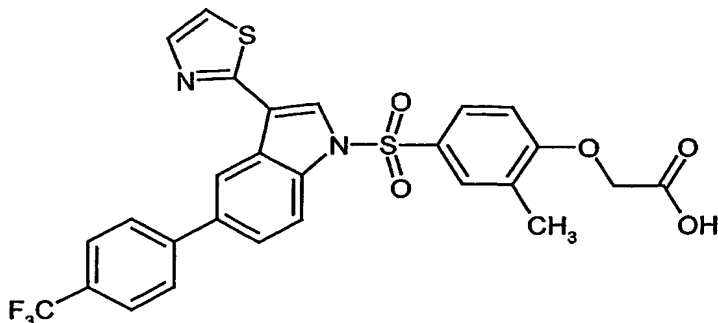
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 3.76$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 535$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.14$  (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (m, 4H), 8.49 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).

**Stufe c):**

[2-Methyl-4-({3-(1,3-thiazol-2-yl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)phenoxy]essigsäure



80 mg (0.15 mmol) Ethyl 4-{{5-brom-3-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-1-yl}sulfonyl}-2-methylphenoxy)acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 5.2 mg (0.007 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie mit 36.8 mg (0.15 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 71 mg (82% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 5.5$  min.

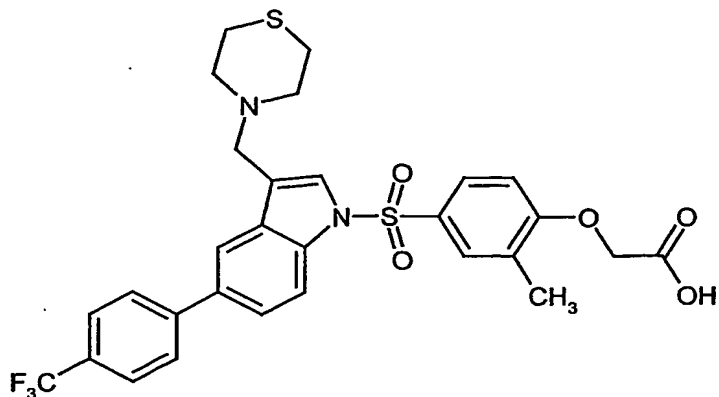
MS (ESIpos):  $m/z = 573$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.17$  (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.91 (m, 4H), 7.98 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

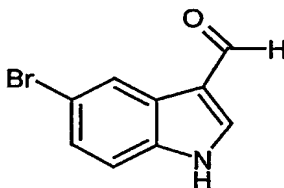
#### **Beispiel 4**

[[2-Methyl-4-({3-(4-thiomorpholinylmethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)phenoxy]essigsäure

- 47 -

**Stufe a):**

5-Brom-1H-indol-3-carbaldehyd



1 g (5 mmol) 5-Bromindol wird in 3 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt, mit Argon überschichtet und auf  $-60^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 2.6 g (10.2 mmol) Zinntetrachlorid und 0.7 g (6.1 mmol) Dichlormethylmethylether werden nacheinander zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt, mit 1 N Salzsäure hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 0.4 g (32% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 4.0$  min.

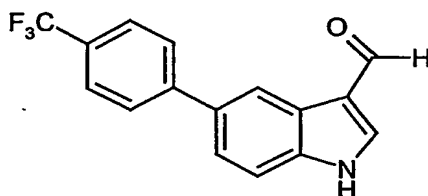
MS (ESIpos):  $m/z = 224$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 7.45 (dd, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

**Stufe b):**

5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-3-carbaldehyd



1.4 g (6.3 mmol) 5-Brom-1H-indol-3-carbaldehyd werden in 60 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 0.2 g (0.3 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie mit 1.5 g (8.2 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C werden 30 ml 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 0.37 g (20% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

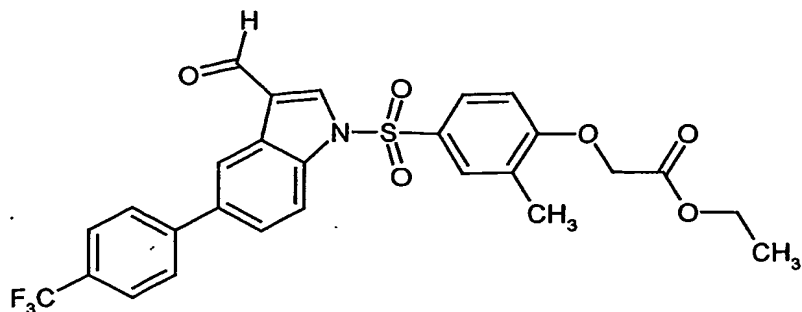
LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 4.7 min.

- MS (ESIpos):  $m/z$  = 290 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 7.64 (s, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

**Stufe c):**

Ethyl [4-({3-formyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat



0.35 g (1.3 mmol) 5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-3-carbaldehyd werden mit 0.65 g (2.2 mmol) Ethyl [4-(chloresulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat und 0.5 g (3.7 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 10 ml 2-Butanon suspendiert und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu$ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Man erhält 0.48 g (72% d.Th.) des gewünschten Produkts.

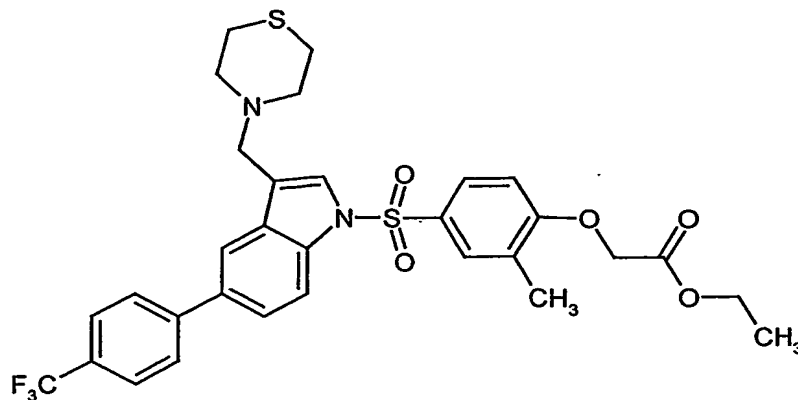
LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 5.5 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.18 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.88 (m, 5H), 8.00 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

**Stufe d):**

Ethyl [2-methyl-4-({3-(4-thiomorpholinylmethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)phenoxy]acetat



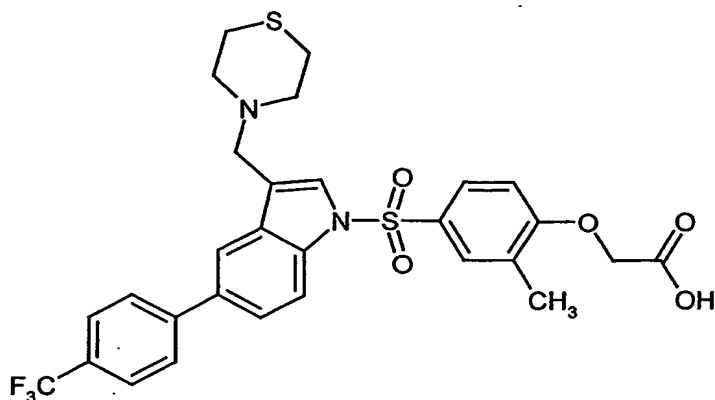
50 mg (0.09 mmol) Ethyl [4-({3-formyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat und 9.5 mg (0.09 mmol) Thiomorpholin werden in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 27.2 mg (0.13 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 50°C erwärmt. Nach Hydrolyse mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 4.2$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 633$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Stufe e):**

[2-Methyl-4-({3-(4-thiomorpholinylmethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)phenoxy]essigsäure



55 mg (0.09 mmol) Ethyl [2-methyl-4-({3-(4-thiomorpholinylmethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-1-yl}sulfonyl)phenoxy]acetat werden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Tropfen 50%-iger Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit konzentrierter Salzsäure hydrolysiert. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 44 mg (83% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

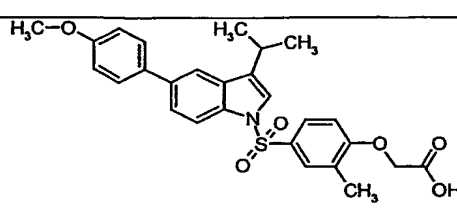
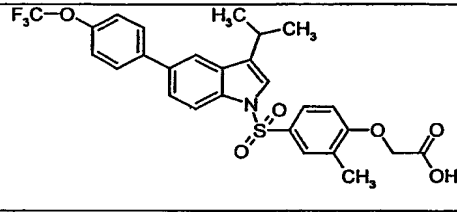
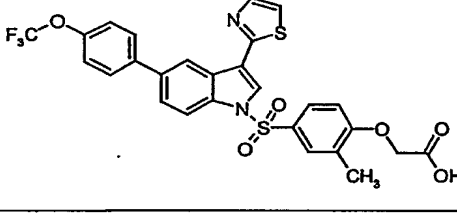
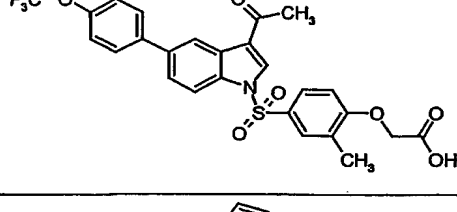
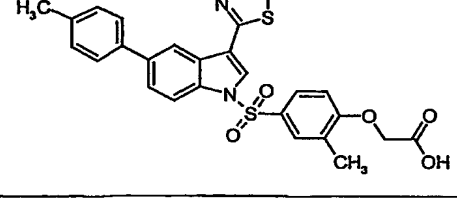
LC-MS (Methode 6):  $R_t = 2.88$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 605$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

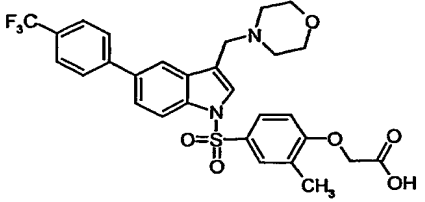
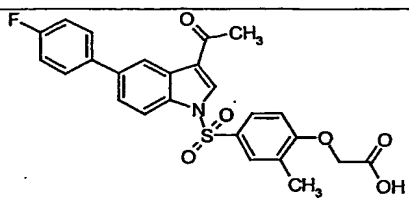
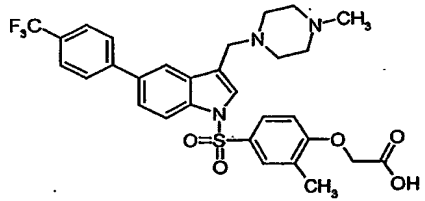
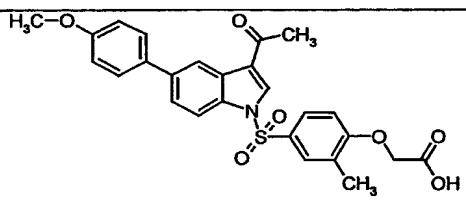
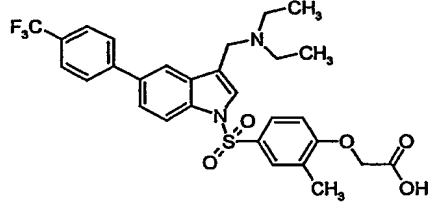
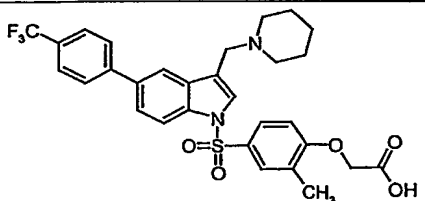
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.22$  (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.92 (m, 8H), 8.33 (d, 2H).

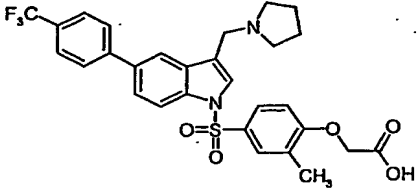
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele werden auf analoge Weise erhalten:

**Tabelle 1:**

Bsp.- Nr.	Struktur	gef. Masse [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> LC/MS [min.]	LC/MS- Methode
5		494	3.4	4
6		548	4.71	4
7		589	5.6	2
8		548	5.3	1
9		519	5.4	2

Bsp.- Nr.	Struktur	gef. Masse [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> LC/MS [min.]	LC/MS- Methode
10		478	5.2	1
11		535	5.1	2
12		520	5.6	1
13		561	5.9	2
14		523	5.2	2
15		586	4.2	2

Bsp.- Nr.	Struktur	gef. Masse [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> LC/MS [min.]	LC/MS- Methode
16		589	2.71	6
17		482	5.0	1
18		602	2.84	6
19		494	4.91	1
20		575	2.7	6
21		586	2.73	6

Bsp.- Nr.	Struktur	gef. Masse [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> LC/MS [min.]	LC/MS- Methode
22	 <chem>COc1cc(C)cc(OCc2cc(=O)O)cc1S(=O)(=O)c3c(CN4CCCC4)c5ccc(cc5-c6ccc(cc6)C(F)(F)F)c7ccccc73</chem>	573	2.73	6



**Beispiel A****Zellulärer Transaktivierungs-Assay:****Testprinzip:**

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors delta (PPAR-delta).

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensystem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR $\delta$ -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR $\delta$ -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

**Klonierung:**

Das GAL4-PPAR $\delta$ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR $\delta$  (Aminosäuren 414-1326), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR $\delta$ .

**Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):**

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 2.5% fötalem Kälberserum und 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von  $2 \times 10^3$  Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in oben genanntem Medium aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die

gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC<sub>50</sub>-Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

Die Ausführungsbeispiele 1-22 zeigen in diesem Test EC<sub>50</sub>-Werte in einem Bereich von 5 nM bis 5 µM.

### **Beispiel B**

**Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. das metabolische Syndrom von adipösen ob,ob-Mäusen beeinflussen und deren Blutglucosekonzentration senken:**

Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden

nach der letzten Substanzapplikation, d.h. am 8. Tag nach Behandlungsbeginn, wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert, und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim).

Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C-Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0.2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96er-Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments, USA).

Das humane Maus-ApoA1 wird mit einer Sandwich-ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman-ApoA1- und eines monoklonalen antihuman-ApoA1-Antikörpers (Bioscience Resource Project, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG-Antikörper (KPL, USA) und Peroxidase-substrat (KPL, USA).

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C - Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

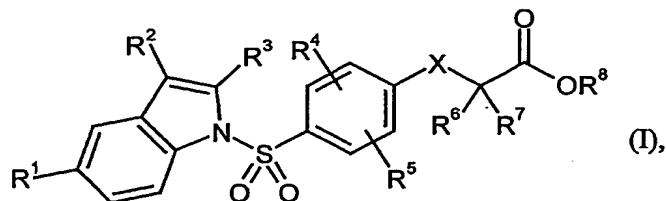
Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um mindestens 15% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

Um Substanzen auf ihre Beeinflussung eines metabolischen Syndroms prüfen zu können, werden Tiere mit einer Insulinresistenz und erhöhten Blutglucosespiegeln verwendet. Dazu werden C57Bl/6J Lep <sup>ob</sup> - Mäuse nach dem gleichen Protokoll behandelt wie die transgenen ApoA1-Mäuse. Die Serumlipide werden wie oben beschrieben bestimmt. Zusätzlich wird bei diesen Tieren Serumglucose als Parameter für die Blutglucose bestimmt. Die Serumglucose wird enzymatisch an einem EPOS Analyzer 5060 (s. oben) mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim) bestimmt.

Eine Blutglucose-senkende Wirkung der Testsubstanzen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme eines Tieres (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme des gleichen Tieres (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Serumglucose-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die die Serumglucosekonzentration der behandelten Tiere, verglichen mit der der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um mindestens 10% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

**Patentansprüche****1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)**

in welcher

X für O, S oder  $CH_2$  steht,

$R^1$  für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkylthio,  $(C_1-C_6)$ -Alkylsulfonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkanoyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Amino,  $(C_1-C_6)$ -Acylamino, Mono- und Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

$R^2$  für Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, die jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy und  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein können,

oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht, die jeweils durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-amino, welche ihrerseits durch Hydroxy, Amino oder Cyano substituiert sein können, und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, welches seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, substituiert sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Halogen steht,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

und

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in welcher

X für O oder S steht,

- R<sup>1</sup> für Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein können,
- R<sup>2</sup> für Phenyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Furyl oder Thienyl, die jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy, Methoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,
- oder
- für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl steht, die jeweils durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino und Piperazino substituiert sein können, wobei die genannten Heterocyclen ihrerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können,
- R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,
- R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

$R^8$  für Wasserstoff steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in welcher

X für O steht,

$R^1$  für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio und Dimethylamino substituiert sein kann,

$R^2$  für Thiazolyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Acetyl oder eine Gruppe der Formel  $-CH_2NR^9R^{10}$  steht, worin

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder N'-Methylpiperazin-Ring bilden,

$R^3$  für Wasserstoff steht,

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^5$  für Methyl steht,

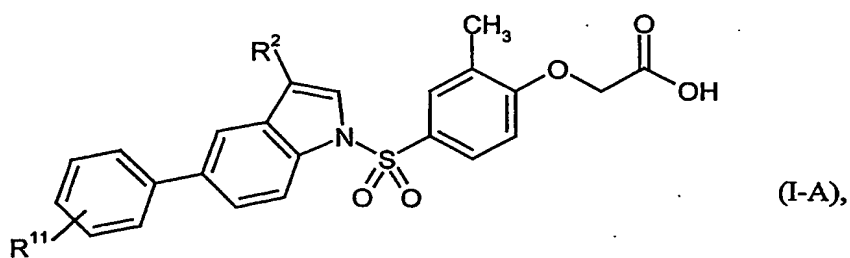
$R^6$  und  $R^7$  jeweils für Wasserstoff stehen,



und

$R^8$  für Wasserstoff steht.

4. Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

$R^2$  für Thiazolyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Acetyl oder eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht, worin

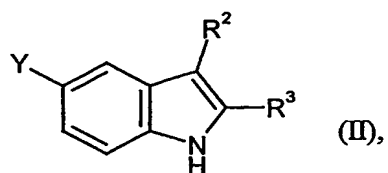
$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder N'-Methylpiperazin-Ring bilden,

und

$R^{11}$  für Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy steht.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

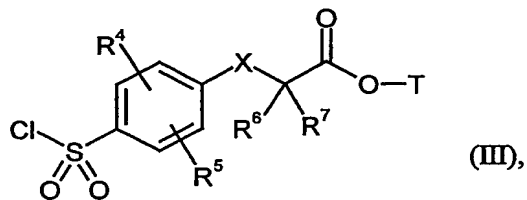
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher  $R^2$  und  $R^3$  jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

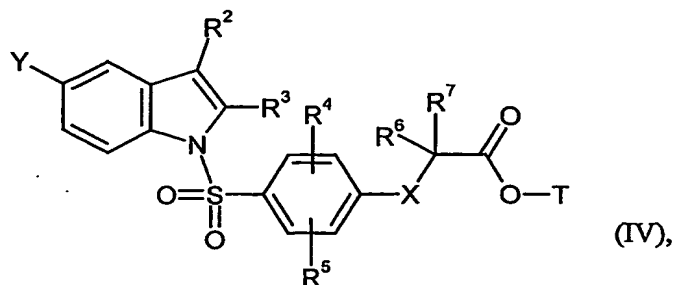


in welcher X,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

T für Benzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

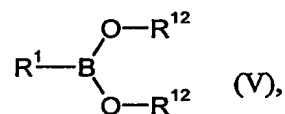
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

- 66 -



in welcher T, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

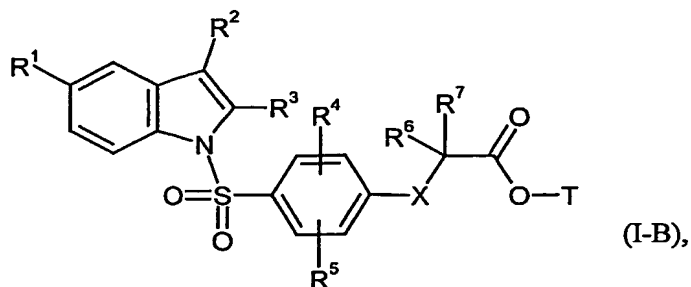


in welcher R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

R<sup>12</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)

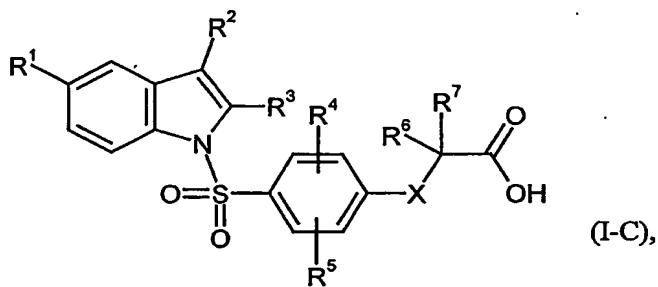
- 67 -



in welcher T, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

die Verbindungen (I-B) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-C)



in welcher X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und gegebenenfalls die Carbonsäuren (I-C) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) modifiziert.

6. Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) bzw. (I-A), wie in Anspruch 1 bzw. 4 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von koronaren Herzkrankheiten und Dyslipidämie, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting.
11. Verfahren zu Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in Anspruch 1 und 4 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/EP 03/14882

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 C07D209/08 C07D209/12 C07D209/14 C07D417/04 A61K31/404  
 A61P3/06 A61K31/427

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 08188 A (JONES ANTHONY BRIAN ;WOOD HAROLD BLAIR (US); MERCK & CO INC (US);) 31 January 2002 (2002-01-31) siehe Verbindungen der Formel I und Beispiele	1-11
Y	EP 0 636 608 A (SANOFI SA) 1 February 1995 (1995-02-01) siehe Verbindungen der Formel I und Beispiele	1-11
P,Y	WO 03 043985 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ;NOVARTIS AG (CH); KAPA PRASAD KOTESWARA (US)) 30 May 2003 (2003-05-30) siehe Ansprüche 1 bis 26	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP 03/14882**

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 8, 10 and 11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No  
 PCT/EP 03/14882

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0208188	A	31-01-2002	AU 7705601 A	05-02-2002
			CA 2415742 A1	31-01-2002
			EP 1305285 A1	02-05-2003
			WO 0208188 A1	31-01-2002
			US 2002042441 A1	11-04-2002
EP 0636608	A	01-02-1995	FR 2708605 A1	10-02-1995
			AU 684791 B2	08-01-1998
			AU 6878994 A	09-02-1995
			CA 2129215 A1	31-01-1995
			CN 1107467 A	30-08-1995
			EP 0636608 A1	01-02-1995
			FI 943570 A	31-01-1995
			HU 70408 A2	30-10-1995
			IL 110482 A	11-04-1999
			JP 7247269 A	26-09-1995
			NO 942834 A	31-01-1995
			NZ 264122 A	26-07-1996
			RU 2141476 C1	20-11-1999
			US 5849780 A	15-12-1998
			US 5686624 A	11-11-1997
			US 5663431 A	02-09-1997
			US 5728723 A	17-03-1998
			US 5726322 A	10-03-1998
			ZA 9405656 A	09-03-1995
WO 03043985	A	30-05-2003	WO 03043985 A1	30-05-2003



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14882

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D209/08 C07D209/12 C07D209/14 C07D417/04 A61K31/404 A61P3/06 A61K31/427		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 08188 A (JONES ANTHONY BRIAN ;WOOD HAROLD BLAIR (US); MERCK & CO INC (US);) 31. Januar 2002 (2002-01-31) siehe Verbindungen der Formel I und Beispiele	1-11
Y	EP 0 636 608 A (SANOFI SA) 1. Februar 1995 (1995-02-01) siehe Verbindungen der Formel I und Beispiele	1-11
P, Y	WO 03 043985 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ;NOVARTIS AG (CH); KAPA PRASAD KOTESWARA (US)) 30. Mai 2003 (2003-05-30) siehe Ansprüche 1 bis 26	1-11
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. März 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 05/04/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Traegler-Goedel, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/14882

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 8, 10 und 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/14882

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0208188 A	31-01-2002	AU 7705601 A	05-02-2002
		CA 2415742 A1	31-01-2002
		EP 1305285 A1	02-05-2003
		WO 0208188 A1	31-01-2002
		US 2002042441 A1	11-04-2002
EP 0636608 A	01-02-1995	FR 2708605 A1	10-02-1995
		AU 684791 B2	08-01-1998
		AU 6878994 A	09-02-1995
		CA 2129215 A1	31-01-1995
		CN 1107467 A	30-08-1995
		EP 0636608 A1	01-02-1995
		FI 943570 A	31-01-1995
		HU 70408 A2	30-10-1995
		IL 110482 A	11-04-1999
		JP 7247269 A	26-09-1995
		NO 942834 A	31-01-1995
		NZ 264122 A	26-07-1996
		RU 2141476 C1	20-11-1999
		US 5849780 A	15-12-1998
		US 5686624 A	11-11-1997
		US 5663431 A	02-09-1997
		US 5728723 A	17-03-1998
		US 5726322 A	10-03-1998
		ZA 9405656 A	09-03-1995
WO 03043985 A	30-05-2003	WO 03043985 A1	30-05-2003